临床研究

新生儿心脏手术镇静/镇痛药物的使用对学龄前期神经发育状况的影响

陈学均，万永灵，温开兰，梁 涛，林 涛，李 鹏
四川省医学科学院//四川省人民医院麻醉科，四川 成都 610072

摘要：目的 探讨新生儿心脏手术的麻醉暴露对学龄前期（48~72个月）的神经发育结果的影响。**方法** 选取四川省人民医院行心脏手术的新生儿89例，纳入队列研究，收集一般资料、围手术期镇静/镇痛药物使用情况等相关变量，在研究对象进入学龄前期应用韦氏学前和学龄儿童智力测定量表（第3版）、Beery-Buktenica视觉运动整合发育测验（第4版）、适应行为评定系统（第2版）的一般适应综合分数评估神经发育状况。**结果** 共有71例研究对象最终纳入研究，经多重线性回归分析，苯二氮卓类药物时间（β=-0.49，*P*=0.005）、苯二氮卓类药物累积剂量（β=-0.10，*P*=0.023）与FSIQ有关，苯二氮卓类药物时间（β=-0.39，*P*=0.009）、水合氯醛使用天数（β=-1.19，*P*=0.020）与PIQ有关，苯二氮卓类累积使用剂量与VMI的得分有关（β=-0.008，*P*=0.012）。其他镇静/镇痛药物使用的有关变量与FSIQ、PIQ、VIQ、VMI或GAC的相关性未发现统计学意义。**结论** 新生儿心脏手术围手术期的苯二氮卓类药物时间、苯二氮卓类药物累积剂量、水合氯醛使用天数与学龄前期神经发育情况有关。需要采取针对性的措施，降低围手术期可导致神经损伤的药物因素。

关键词：新生儿；心脏手术；神经发育

Effect of neonatal perioperative anesthetic exposure in cardiac surgery on neurodevelopmental outcomes in preschool children

CHEN Xuejun, WAN Yongling, WEN Kailan, LIANG Tao, LIN TAO, LI Peng
Department of Anesthesiology, Sichuan Academy of Medical Sciences/ Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

Abstract: Objective To evaluate the effect of neonatal perioperative anesthetic exposure in complex cardiac surgery on neurodevelopmental outcomes in preschool children. **Methods** General clinical data and data concerning anesthetic exposure were collected from 89 infants undergoing complex cardiac surgery at Sichuan People's Hospital. The cohort was followed for neurodevelopment till preschool age (48-72 months) and assessed with Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-III, Beery-Buktenica Developmental Test of Visual Motor Integration (VMI-V), and General Adaptive Composite (GAC) of the Adaptive Behavior Assessment System-II. **Results** Seventy-one children were enrolled into the final analysis. Multiple linear regression found days on benzodiazepines (β=-0.49, *P*=0.005) and cumulative dose of benzodiazepines (β=-0.10, *P*=0.023) were associated with the full-scale IQ in these preschool children. Days on benzodiazepines (β=-0.39, *P*=0.009) and on chloral hydrate (β=-1.19, *P*=0.020) were associated with lower performance intelligence quotient (PIQ) at the preschool age. Cumulative dose of benzodiazepine exposure (β=-0.008, *P*=0.012) was associated with lower VMI scores. No correlations of other sedation/analgesia variables were found with the full-scale IQ, PIQ, Verbal IQ, VMI, or GAC scores. **Conclusion** We found a significant association of days on benzodiazepines, cumulative dose of benzodiazepines, and days on chloral hydrate in neonatal cardiac surgery with neurodevelopmental outcomes at the preschool age, suggesting the need of minimizing anesthetic exposure during a neonatal cardiac surgery to improve the children's neurodevelopmental outcomes.

Key words: neonates; cardiac surgery; neurodevelopment

近年来，有关动物模型的研究证实麻醉药物对于发育中的神经系统具有一定的毒性作用[1-2]。毒性作用大小与药物使用剂量和时间直接相关。新生儿先天性心脏病手术围手术期会使用多种镇静/镇痛药物，有报道超过30%的新生儿在复杂的心脏手术后经过婴儿期的测验显示会出现智力、语言和运动的障碍[3]。术中麻醉情况是导致神经发育障碍的重要因素；患儿术后恢复情况会影响远期认知功能[4]。本研究目的在于探讨新生儿心脏手术围手术期镇静/镇痛药物暴露剂量和时间对学龄前期神经发育结果的影响。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取四川省人民医院2004~2010年期间进行心脏手术的新生儿（年龄不超过28 d），纳入标准：患有单心室或双心室发育不全，或大动脉转位，或法洛四联症的新

收稿日期：2015-01-17
基金项目：四川省科技厅项目（2014SZ0011）
作者简介：陈学均，主任医师，E-mail: chenxuejun135@163.com
通信作者：李 鹏，副主任医师，E-mail: 348142409@qq.com

生儿;排除标准:(1)胎龄<35周,或出生体质量<1500 g;(2)手术不需要体外循环;(3)术前心脏骤停。

1.2 资料收集

对符合条件的研究对象,收集基本信息,以及术前、术中和术后有关麻醉药物使用剂量和时间的病例资料。根据麻醉记录、灌注记录,重症监护室护理流程表、用药记录等,收集围手术期和术后72 h内麻醉和镇静的相关指标,以及术后使用的舒芬太尼、雷米芬太尼、芬太尼和吗啡等。将指标转换成等量吗啡(100 mg吗啡=0.084 mg舒芬太尼=1 mg芬太尼=1 mg雷米芬太尼。咪达唑仑和氯羟去甲安定,转化为等量咪达唑仑(2.5 mg咪达唑仑=1 mg氯羟去甲安定);对于阿片类药物,苯二氮卓类,氯胺酮和水合氯醛,计算住院期间的累积剂量(mg/kg)。

研究设计采用队列研究,在研究对象进入幼儿园(年龄达到48~72个月)后应用韦氏学前和学龄儿童智力测定(第3版)、Beery-Buktenica视觉运动整合发育测验(第4版)、适应行为评定系统(第2版)的一般适应综合分数评估神经发育状况。测试指标为:(1)总智商(FSIQ);(2)操作智商(PIQ);(3)语言智商(VIQ);(4)视觉-动作统合测验(VMI);(5)一般适应综合分数(GAC)。测试由一位婴幼儿心理专家完成。

1.3 统计分析

年龄48~72个月仍然存活并追踪随访到的患者纳入统计分析。对于连续变量,符合正态分布应用均数±标准差进行描述,不符合正态分布的应用中位数和四分位数进行描述。对于神经发育评估得分的影响因素分析,先采用单因素线性回归,对于P<0.1的因素纳入多重线性回归分析(stepwise法)进行分析。用确定系数R^2表示模型解释的得分的变异。

2 结果

2.1 研究对象基本情况

总共纳入队列研究89例,8例在幼儿期死亡,10例未随访到,其余71例均完成神经发育测试。其中男孩43例(占60.56%),女孩28例(占39.44%)。孕周38.5±2.2周。麻醉药物暴露总数为3(2~4);心脏手术次数为2(1~2);所有手术的体外循环时间为263±104 min;ICU住院时间为10(8~13)。

2.2 测试指标得分因素分析

经多因素回归分析,研究对象学龄前期FSIQ与婴儿期深低温停循环时间、手术后通气时间、苯二氮卓类药物时间、苯二氮卓类药物累积剂量具有相关性(P<0.05)。研究对象学龄前期PIQ与婴儿期深低温停循环时间、手术后通气时间、苯二氮卓类药物时间、水合氯醛药物时间具有相关性(P<0.05)。学龄前期VMI与婴儿期深低温停循环时间、苯二氮卓类药物累积剂量具有相关性(P<0.05)。VIQ及GAC与麻醉相关指标相关性均无统计学意义(表1~3)。

3 讨论

婴幼儿及儿童心脏术后神经系统并发症的发生率可高达42%~67%[4]。麻醉药物在这一过程中发挥了重要作用,它通过影响神经元细胞膜受体、神经递质、离子通道、脑血流、脑代谢等方面,对中枢神经系统产生抑制作用,造成术后记忆力、注意力、语言以及社会适应能力障碍,症状可持续数天至数周,严重者可长期存在[5]。新生儿心脏手术镇静/镇痛药物的使用剂量和时间与多种不良结局有关。在矫正了其他已知风险因素后,这些镇静/镇痛的变量与学龄前期语言智商和GAC的相关性均无统计学意义。但是,我们发现苯二氮卓类药物的使用时间和累计剂量与全智商具有负相关,苯二氮卓类药物时间、水合氯醛药物时间与行为智商具有负相关,苯二氮卓类药物的累计剂量与VMI得分具有负相关。

行为智商反映理解和组织书面材料的能力。VMI体现知觉和运动的整合能力,VMI的缺陷会影响学龄时期书写、绘画和书面材料理解能力。虽然有统计学意义,但是苯二氮卓类与VMI的相关性大小没有临床意义。对于苯二氮卓类每改变1个mg/kg单位,VMI平均改变0.08,这在临床上是认为无意义的。苯二氮卓类药物使用天数、水合氯醛使用天数与PIQ有关,苯二氮卓类、水合氯醛药物每增加1 d,PIQ分别降低0.49分和1.19分。而苯二氮卓类、水合氯醛累积剂量和平均用量与PIQ相关性无统计学意义。本研究在对研究对象追踪过程中,截止到学龄前期,有20.2%患儿未能进行测量。神经认知的评估由专业的儿科心理学医生进行;他并不知道研究对象的镇痛药物使用等信息,从而控制了信息偏倚。同时,本研究也调整了与不良神经发育结局可能相关的危险因素。当然,本研究也具有一定的局限性,麻醉药物与神经发育结局的相关性并未在使用天数、使用平均剂量和累计剂量中同时出现。另外,相关性较小,我们无法证实学龄前期PIQ和VMI的微弱变化是否在临床上有意义,包括对成年时的学习、行为和社会适应能力。第二,样本量较少,混杂因素较多,无法完全排除。

镇静/镇痛药物在PICU使用频率较高,目的是降低患儿的焦虑和疼痛。焦虑和疼痛对于发育中的大脑是有害的[6-7]。同时,婴儿期的焦虑和疼痛也会在将来引起认知和行动低下并且加剧疼痛反应[8]。但是,近年来动物实验提示麻醉药会对婴幼儿的神经发育有负面影响,但是机制还不明确[9]。在一些动物模型里,一些镇静药物单独或联合使用会触发发育中的大脑神经细胞凋亡。这些药物的暴露时间和剂量在神经细胞变性过程中发挥了重要作用[10]。如果在人身上也存在这种机制,

表1 研究对象学龄前期FSIQ与婴儿期麻醉药物暴露等因素的线性回归分析
Tab.1 Linear regression for full-scale IQ (FSIQ) at preschool age and perioperative anesthetic exposure in the neonatal period

Variables	Univariate			Multiple		
	β	95% CI	*P*	β	95% CI	*P*
Birth gestation (week)	2.80	0.37, 5.23	0.013			
Weight (kg)	5.64	-0.26, 11.95	0.082			
DHCA time (min)	-0.38	-0.66, -0.11	0.007	-0.48	-0.76, -0.22	0.003
Days of ventilation postoperatively (day)	-0.81	-1.29, -0.33	0.001	-0.72	-1.16, -0.27	0.002
Days in hospital	-0.19	-0.28, -0.10	0.021			
PICU days	-0.41	-0.77, -0.05	0.012			
Days on benzodiazepines	-0.41	-0.69, -0.14	0.003	-0.49	-0.88, -0.10	0.005
Benzodiazepines (mg·kg^{-1}) per day	-1.12	-2.87, 0.62	0.204			
Cumulative dose of Benzodiazepines (mg·kg^{-1})	-0.08	-0.14, -0.02	0.010	-0.10	-0.17, -0.03	0.023
Days on chloral hydrate	-0.94	-1.96, -0.08	0.070			
Chloral hydrate (mg·kg^{-1}) per day	0.01	-0.02, 0.04	0.374			
Cumulative dose of chloral hydrate (mg·kg^{-1})	0.01	-0.02, 0.04	0.374			
Days on opioids	-0.46	-0.84, -0.09	0.017			
Opioids (mg·kg^{-1}) per day	0.18	-0.33, 0.70	0.484			
Cumulative dose of opioides (mg·kg^{-1})	-0.01	-0.05, 0.03	0.552			
Ketamine use (yes/no)	-1.74	-9.40, 5.92	0.653			
Days on ketamine	-1.73	-4.17, 0.71	0.162			
Ketamine (mg·kg^{-1}) per day	-2.56	-5.50, 0.37	0.086			
Cumulative dose of ketamine(mg·kg^{-1})	0.11	-1.48, 1.70	0.894			

表2 研究对象学龄前期PIQ与婴儿期麻醉药物暴露等因素的线性回归分析
Tab.2 Linear regression for PIQ at preschool age and perioperative anesthetic exposure in the neonatal period

Variables	Univariate			Multiple		
	β	95% CI	*P*	β	95% CI	*P*
Birth gestation (week)	1.10	0.27, 1.93	0.041			
Weight (kg)	4.34	-0.66, 9.34	0.112			
DHCA time (min)	-0.58	-0.79, -0.37	0.002	-0.38	-0.56, -0.20	0.004
Days of ventilation postoperatively(day)	-0.92	-1.49, -0.35	0.012	-0.74	-1.18, -0.30	0.016
Days in hospital	-0.23	-0.38, -0.08	0.011			
PICU days	-0.42	-0.68, -0.15	0.013			
Days on benzodiazepines	-0.41	-0.69, -0.14	0.003	-0.39	-0.71, -0.07	0.009
Benzodiazepines (mg·kg^{-1}) per day	-1.51	-3.28, 0.25	0.094			
Cumulative dose of Benzodiazepines(mg·kg^{-1})	-0.09	-0.15, -0.03	0.029			
Days on chloral hydrate	-1.15	-1.86, -0.44	0.010	-1.19	-1.92, -0.46	0.020
Chloral hydrate (mg·kg^{-1}) per day	0.01	-0.02, 0.04	0.374			
Cumulative dose of chloral hydrate(mg·kg^{-1})	0.00	-0.02, 0.02	0.424			
Days on opioids	-0.48	-0.87, -0.09	0.027			
Opioids (mg·kg^{-1}) per day	0.18	-0.33, 0.70	0.584			
Cumulative dose of opioides(mg·kg^{-1})	-0.02	-0.06, 0.02	0.372			
Ketamine use (yes/no)	-1.14	-7.40, 5.12	0.367			
Days on ketamine	-1.37	-3.87, 1.14	0.292			
Ketamine (mg·kg^{-1}) per day	-2.54	-5.52, 0.44	0.116			
Cumulative dose of ketamine(mg·kg^{-1})	-1.51	-4.54, 1.52	0.449			

表3 研究对象学龄前期VMI与婴儿期麻醉药物暴露等因素的线性回归分析

Tab.3 Linear regression for VMI at preschool age and perioperative anesthetic exposure in the neonatal period

Variables	Univariate			Multiple		
	β	95% CI	*P*	β	95% CI	*P*
Birth gestation (weeks)	2.30	-0.32, 4.92	0.159			
Weight (kg)	2.14	-0.98, 5.26	0.124			
DHCA time (min)	-0.28	-0.52, -0.04	0.022	-0.29	-0.55, -0.03	0.013
Days of ventilation postoperatively	-0.82	-1.59, -0.05	0.040			
Days in hospital	-0.15	-0.28, -0.03	0.018			
PICU days	-0.24	-0.47, -0.01	0.046			
Days on benzodiazepines	-0.32	-0.55, -0.08	0.033			
Benzodiazepines (mg·kg^{-1}) per day	-1.68	-3.14, -0.22	0.026			
Cumulative dose of Benzodiazepines (mg·kg^{-1})	-0.09	-0.15, -0.03	0.028	-0.08	-0.14, -0.02	0.012
Days on chloral hydrate	-1.35	-2.26, -0.44	0.014			
Chloral hydrate (mg·kg^{-1}) per day	0.01	-0.02, 0.04	0.274			
Cumulative dose of chloral hydrate (mg·kg^{-1})	0.01	-0.01, 0.02	0.541			
Days on opioids	-0.31	-0.64, 0.01	0.067			
Opioids (mg·kg^{-1}) per day	0.28	-0.33, 0.89	0.469			
Cumulative dose of opioides (mg·kg^{-1})	-0.01	-0.06, 0.04	0.562			
Ketamine used (yes/no)	-2.14	-8.40, 4.12	0.685			
Days on ketamine	-1.59	-3.67, 0.48	0.132			
Ketamine (mg·kg^{-1}) per day	-1.94	-4.52, 0.64	0.219			
Cumulative dose of ketamine (mg·kg^{-1})	0.35	-1.54, 0.84	0.612			

那么对于PICU的心脏手术后的患儿使用更多的镇静药物，就面临着高风险。但是，包括大脑成熟度、药物剂量和时间等问题究竟如何相互作用，效应大小问题仍未解决[11]。一些流行病学研究发现新生儿时期的外科麻醉干预与今后的神经发育障碍和行为障碍有关[12]。但是，是麻醉药物还是疾病本身导致的神经发育问题，目前还未有定论。Naumann等[13]发现吸入麻醉暴露与贝利婴幼儿发展量表发育得分（第二版）具有相关性。同时也有研究表明，镇静药物与神经发育没有相关性[14]。

综上所述，本研究作为新生儿心脏手术镇静/镇痛药物的使用对学龄前期神经发育状况的影响的前瞻性研究提示，苯二氮卓类药物时间、苯二氮卓类药物累积剂量与学龄前期FSIQ具有负相关。苯二氮卓类药物时间、水合氯醛药物时间与学龄前期PIQ具有负相关。苯二氮卓类药物累积剂量与学龄前期VMI具有负相关。VIQ及GAC与麻醉相关指标相关性均无统计学意义。需要采取针对性的措施，降低围手术期可导致神经损伤的药物因素。

参考文献：

[1] Soriano SG, Anand KJ, Rovnaghi CR, et al. Of mice and men: Should we extrapolate rodent experimental data to the care of human neonates[J]. Anesthesiology, 2005, 102(4): 866-8.

[2] Todd MM. Anesthetic neurotoxicity: the collision between laboratory neuroscience and clinical medicine[J]. Anesthesiology, 2004, 101(2): 272-3.

[3] Snookes SH, Gunn JK, Eldridge BJ, et al. A systematic review of motor and cognitive outcomes after early surgery for congenital heart disease[J]. Pediatrics, 2010, 125(4): e818-27.

[4] 申青华, 王震宇, 黄惠民. 儿童先天性心脏病术后认知功能障碍的研究现状与进展[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(3): 177-80.

[5] Andropoulos DB, Ahmad HB, Haq T, et al. The association between brain injury, perioperative anesthetic exposure, and 12-month neurodevelopmental outcomes after neonatal cardiac surgery: a retrospective cohort study[J]. Paediatr Anaesth, 2014, 24(3): 266-74.

[6] Van Howe RS, Svoboda JS. Neonatal pain relief and the Helsinki Declaration[J]. J Law Med Ethics, 2008, 36(4): 803-23, 611.

[7] Grunau RE, Holsti L, Peters JW. Long-term Consequences of pain in human neonates[J]. Semin Fetal Neonatal Med, 2006, 11(4): 268-75.

[8] Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants[J]. Pain, 2009, 143(1/2): 138-46.

[9] Istaphanous GK, Loepke AW. General anesthetics and the developing brain[J]. CURRENT OPINION IN ANESTHESIOLOGY, 2009, 22(3): 368-73.

[10] Jevtovic-Todorovic V. General anesthetics and the developing brain[J]. J Neurosurg Anesthesiol, 2005, 17(4): 204-6.

[11] Loepke AW, Soriano SG. An assessment of the effects of general anesthetics on developing brain structure and neurocognitive function[J]. Anesth Analg, 2008, 106(6): 1681-707.

[12] Mcgowan FX, Davis PJ. Anesthetic-related neurotoxicity in the developing infant: Of mice, rats, monkeys and, possibly, humans[J]. Anesth Analg, 2008, 106(6): 1599-602.

[13] Naumann HL, Haberkern CM, Pietila KE, et al. Duration of exposure to cranial vault surgery: associations with neurodevelopment among children with single-suture craniosynostosis[J]. Paediatr Anaesth, 2012, 22(11): 1053-61.

[14] Roz_e JC, Denizot S, Carabajal R, et al. Prolonged sedation and/or analgesia and 5-year neurodevelopment outcome in very preterm infants[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2008, 162(8): 728-33.

（编辑：孙昌朋）